ITEM 316 : SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE

Syndrome myélodysplasique (SMD) = Néoplasies myélodysplasiques.
- **Hémopathies myéloïdes clonales** fréquentes chez l'adulte > 60 ans.
- Découverte devant un tableau d'anémie ou fortuitement devant une ou plusieurs cytopénies sanguines.
- **Anomalie de production médullaire des cellules sanguines : quantitative** (anémie, thrombopénie, neutropénie) et **qualitative** (anomalies morphologiques et fonctionnelles des cellules sanguines).
- **Atteinte clonale acquise de la CSH médullaire** (portant notamment sur des gènes impliqués dans la régulation épigénétique et l'épissage) entrainant une **apoptose** excessive responsable d'un **défaut de production de cellules matures** → une ou plusieurs **cytopénies périphériques** (hématopoïèse inefficace par avortement intramédullaire).
- Incidence globale (4 cas/100 000 hab/an) augmente avec l'**âge** (70 cas/100 000 hab/an de 70 à 80 ans).
- Médiane d'âge au diagnostic : **65-70 ans.**
- **Évolution prolongée** et **relativement indolente** dans 70 % des cas : aggravation progressive des cytopénies (insuffisance médullaire).
- **Évolution plus rapide** et **plus agressive** vers une **leucémie aiguë myéloïde (LAM)** dans 30 % des cas.

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES		- **Primitive** dans **85 %** des cas (sans cause identifiée). - **Chimiothérapie** : **agents alkylants**, **analogue de purine, conditionnement d'autogreffe**, ou exceptionnellement **pipobroman** ou **azathioprine** : syndrome myélodysplasique **4 à 10 ans** après exposition, le plus souvent par anomalies cytogénétiques caractéristiques des chromosomes 5 et 7, souvent complexes. → **Inhibiteurs de topoisomérase II** (**anthracycline, VP16**) : le plus souvent LAM non précédées d'une myélodysplasie. - **Toxique** : **benzène**, **tabagisme (hydrocarbures benzéniques).** - **Irradiation ionisante** (exposition professionnelle aux radiations ionisantes, au benzène, à certains toxiques industriels et aux essais nucléaires effectués par la France de 1960 à 1995 = maladie professionnelle). - Maladie hématologique acquise : **SMP**, **aplasie médullaire**, **hémoglobinurie paroxystique nocturne.** - Maladie constitutionnelle (1/3 des SMD de l'enfant) : **trisomie 21, anémie de Fanconi, neutropénie de Kostmann, neurofibromatose.**
CLASSIFICATION OMS (2008)	**Cytopénie réfractaire**	- Simple (uni-lignée) : **anémie réfractaire, thrombopénie réfractaire** ou **neutropénie réfractaire.** - **Dysplasie multi-lignée.**
	Anémie réfractaire sidéroblastique	= 5 % des SMD, médiane de survie élevée. - **Anémie** isolée**, sans blastes sanguins** ni **médullaires.** - **Myélogramme : > 15 % de sidéroblastes en couronne** à la coloration de Perls, ou 5-15 % avec mutation SF3B1.
	Syndrome 5q	= 5 % des SMD : atteint surtout les femmes > 60 ans, de bon pronostic. - **NFS** : **anémie** souvent macrocytaire et profonde, **thrombocytose** (jusqu'à 1000 G/L). - **Myélogramme** : aspect particulier avec mégacaryocytes géants et mono-lobés. - **Caryotype** : délétion du bras long du chromosome 5. - Traitement spécifique par immunomodulateur : **lénalidomide** (hors AMM).
	Anémie réfractaire avec excès de blastes	= 5 % des syndromes myélodysplasiques : de bon pronostic. - **Anémie** isolée ± **blastes sanguins** (< 20 %). - **Myélogramme :** blastes médullaires **> 5 %** (< 20 %), avec ou sans sidéroblastes en couronne. - **AREB 2** si : blastes médullaires > 10 %, blastes sanguins > 5 % et/ou présence de corps d'Auer.
	Leucémie myélo-monocytaire chronique	= **LMMC** : appartient au groupe des **syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs.** - **Monocytose sanguine > 1 G/L** confirmée sur plusieurs NFS successifs. - **Splénomégalie** possible, sans ADP. - Parfois véritable **syndrome myéloprolifératif.**
DIAGNOSTIC	SF	Découverte le plus souvent fortuite, sur un hémogramme. - **Syndrome anémique** (révélateur dans 80 % des cas) : généralement d'installation progressive chez des sujets âgés. - **Syndrome hémorragique** par **thrombopénie**, avec ou sans **thrombopathie.** - **Infection** liée à la neutropénie. - **Maladie auto-immune et/ou auto-inflammatoires** : **polychondrite atrophiante**, **vascularite systémique**, **polyarthrite séronégative.**
	SC	- Généralement normal (en dehors des signes d'insuffisance médullaire). - Pas de syndrome tumoral. - **Splénomégalie** possible, notamment dans les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (leucémie myélomonocytaire chronique = LMMC).

<table>
<tr><td rowspan="8">PC</td><td rowspan="5">Myélogramme</td><td colspan="2">➞ Indispensable au diagnostic et au pronostic.</td></tr>
<tr><td>Anomalie morphologique (75 % des cas)</td><td>- Cellularité normale ou augmentée (moelle riche), contrastant avec la cytopénie.
- Dysérythropoïèse : anomalies nucléaires diverses, cytoplasmes mal hémoglobinés.
- Dysgranulopoïèse : cytoplasme pauvre en granulations, PNN mature mal segmenté.
- Dysmégacaryopoïèse : taille réduite, petit noyau.
- Augmentation du nombre de blastes dans ¼ des cas, de 5 à 19 % (LAM si ≥ 20 %).
- Coloration de Perls (fer intramitochondrial : permet de voir le fer non lié à l'hémoglobine) : > 15 % de sidéroblastes en « couronne » caractéristique de l'anémie réfractaire sidéroblastique.
- Corps d'Auer.</td></tr>
<tr><td>Examen cyto-génétique</td><td>- Caryotype : anormal dans 50 % des SMD primitifs, et 80 % des SMD secondaires : délétion surtout, translocation équilibrée, touchant principalement les chromosomes 5, 7 et 8 (del(5 q), monosomie 7, trisomie 8…)</td></tr>
<tr><td>Biologie moléculaire</td><td>- Séquençage d'oncogènes connus (séquençage haut débit de nouvelle génération NGS).
- Recherche de mutations génétiques acquises : notamment sur les gènes de régulation épigénétique (TET 2, ASXL1), l'épissage de l'ARNm (SF3B1) et les gènes RAS et TP53 ; ces mutations sont retrouvées dans 80 % des cas de SMD mais aucune n'est spécifique de cette maladie.</td></tr>
<tr><td>BOM</td><td colspan="2">➞ Indispensable seulement en cas de moelle pauvre au myélogramme (15 % des cas) ou de suspicion de myélofibrose (diagnostic différentiel).
- Réalisé après bilan de coagulation, nombre de plaquettes, et temps d'occlusion Pq si doute sur thrombopathie fréquente qui majore le risque hémorragique.</td></tr>
<tr><td>NFS</td><td colspan="2">- Anémie quasi-constante (80 %) : d'importance variable, (Hb < 100 g/L dans 50 % cas), normochrome, macrocytaire (parfois normocytaire), non régénérative, d'installation progressive.
- Thrombopénie : fréquente, modérée, rarement < 50 G/L mais un nombre normal ou augmenté de plaquettes n'exclut pas un SMD. Evoquer une thrombopathie associée (anomalie qualitative) si thrombopénie modérée + saignements.
- Neutropénie < 1,5 G/L (50 %) : habituellement modérée.
- Monocytose > 1 G/L : évoquer une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), classée dans le groupe syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs.
- Frottis sanguin : . PNN dégranulés hyposegmentés, plaquettes géantes, hypogranuleuses.
. Blastes présent dans 25 % des cas : généralement < 5 %.</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Dosage de vitamine B12 et folates sériques, évaluation de la fonction rénale, bilan thyroïdien et bilan hépatique systématiques : diagnostic différentiel d'une anémie normo/macrocytaire.
- Dosage de la ferritine plasmatique : systématique en cas de support transfusionnel.
- Dosage de l'EPO sérique : systématique en cas d'indication d'EPO recombinante (si < 500 UI → prédiction d'une meilleure réponse à l'EPO).
- Cytométrie de flux : recherche d'anomalie des Ag de surface des cellules médullaires.</td></tr>
<tr><td>DD</td><td colspan="3">➞ Aucun signe n'est pathognomonique d'un syndrome myélodysplasique.
- Insuffisance médullaire quantitative : aplasie ou hypoplasie médullaire (de toute origine).
- Insuffisance médullaire qualitative (cytopénie avec moelle de richesse normale ou augmentée) :
• Carence en vitamine B12 ou en folates.
• Médicamenteuse (isoniazide, chimiothérapie…), exposition à des toxiques (plomb, cuivre).
• Hépatopathie, alcoolisme chronique, hypothyroïdie, insuffisance rénale.
• Infection virale : VIH, parvovirus B19.
• Maladie inflammatoire chronique.
• Infiltration médullaire par des cellules leucémiques, lymphomateuses ou de tumeur solide métastasée.
• Myélofibrose.
- Sidéroblastes en couronne au myélogramme : saturnisme, anémie sidéroblastique congénitale.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ÉVOLUTION</td><td colspan="3">- Survie variable, de quelques mois à plusieurs années (patients souvent âgés) : décès par aggravation progressive des cytopénies, acutisation en LAM (30 % des cas), complication de la surcharge ferrique post-transfusionnelle (foie ou cœur)…
➞ Dans les formes à faible risque, la moitié des patients décèdent d'autres maladies.</td></tr>
<tr><td>Score IPSS-R (2012)</td><td colspan="2">- Critères :
. Anomalie cytogénétique : bon (normal, 5 q-, Y-, del(20 q)), mauvais (≥ 3 anomalies, anomalie 7).
. Pourcentage de blastes médullaires : bon < 5 %, intermédiaire = 5-10 %, élevé > 10 %.
. Nombre de cytopénies : Hb < 10, plaquettes < 100 G/L, neutropénie < 1,5 G/L.
➞ 5 groupes de risques : très faible, faible, intermédiaire, élevé et très élevé.
- SMD de faible risque : survie prolongée.
- SMD haut risque : survie brève (≈12 mois) et risque d'évolution en LAM ?
- Autres facteurs pronostiques : dépendance transfusionnelle, existence d'une myélofibrose, mutations géniques (ASXL1, RAS, TP53), présence d'une surcharge en fer.
→ Nouveau score pronostique moléculaire IPSS-M en 2022 (pas encore utilisé en pratique courante).</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td colspan="2">- Patient à faible risque (IPSS très faible, faible) : traitement symptomatique = correction des cytopénies (anémie).
- Patient à haut risque (IPPS intermédiaire, élevé ou très élevé) : traitement suspensif voire curatif.
<u>Les critères de réponse utilisent</u> :
- Notion de rémission complète ou partielle.
- Notion d'amélioration hématologique : c'est à dire la correction des cytopénies.
- Notion d'amélioration de la qualité de vie.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT des cytopénies</td><td>Anémie</td><td>Qualité de vie est très corrélée au degré d'anémie dans les SMD, surtout chez les sujets âgés et cette anémie doit être corrigée du mieux possible.
- EPO recombinante ou dérivé (darbépoétine) à forte dose si taux d'EPO sérique < 500 : correction de l'anémie dans 50 % des cas, avec une durée médiane de 2 ans.
- Lénalidomide en cas de syndrome 5q : correction de l'anémie dans 2/3 des cas, avec une durée médiane de 2 ans.
- Transfusions itératives de concentrés érythrocytaires phénotypés en 2nd intention = maintien d'une Hb > 10 à 11 g/dl : risque d'hémochromatose post-transfusionnelle au long cours, prévenue par un agent chélateur du fer en cas de ferritinémie > 1000 à 2000 ng/mL.</td></tr>
<tr><td>Thrombopénie</td><td>- Transfusion de concentré plaquettaire seulement en cas d'hémorragie ou de geste chirurgical à risque.
- Facteurs de croissance plaquettaire (thrombopoïétine-like) : en développement.</td></tr>
<tr><td>Neutropénie</td><td>- Facteurs de croissance granulocytaire (G-CSG) : peu efficace.
- En cas d'infection : antibiothérapie large spectre, couvrant en 1re intention les BGN.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT suspensif</td><td>Agent hypométhylant</td><td>= Réduit l'hyperméthylation inactivant de nombreux gènes.
- Azacytidine (SC, 7 jours/mois) : 60 % de réponse, sur une durée moyenne de 15 mois.</td></tr>
<tr><td>Chimiothérapie</td><td>= Anthracycline + cytarabine.
- De moins en moins utilisée : réservée aux sujets jeunes, avec un caryotype normal.
- Donne des résultats inférieurs à ceux observés dans les LAM primitives en termes de rémission complète et de survie.</td></tr>
<tr><td>Greffe de moelle allogénique</td><td>= Seul traitement potentiellement curatif, rarement réalisable.
- Patient < 70 ans à haut risque, avec un donneur HLA-compatible familial ou non = 10-15 % des SMD.
- Après conditionnement myéloablatif, ou conditionnement atténué chez le sujet âgé.</td></tr>
</table>

Classification OMS 2016 révisée en 2022 qui repose sur :
- Anomalies morphologiques sur 1 ou plusieurs lignées
- % de blastes dans le sang et la moelle osseuse
- Sidéroblastes en couronne
- Caryotype
- Mutations géniques acquises

CLASSIFICATION OMS 2016 révisée en 2022		Sanguin					Médullaire	
		Hb	Plaquettes	PNN	Blastes	Monocytes	Blastes	Sidéroblastes en couronne
SMD avec dysplasie uni- ou multilignée		**1 ou plusieurs lignées atteintes**			< 1 %	< 1 G/L	< 5%	< 15%
SMD avec sidéroblastes en couronne		**N ou ↘**	**N ou ↘**	**N ou ↘**	< 1 %	< 1 G/L	< 5%	**> 15% (ou 1-15 % avec mutation SF3B1)**
SMD avec excès de blaste	**EB-1**	**N ou ↘**	**N ou ↘**	**N ou ↘**	**N ou ↗**	< 1G/L	**5 à 9 %**	Variable
	EB-2				**N ou ↗**	< 1 G/L	**10 à 19 %**	Variable
Syndrome 5q		**↘**	**N ou ↗**	N	< 1%	< 1G/L	< 5%	< 15%
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)		Variable	Variable	Variable	< 5 %	**> 1 G/L**	< 20%	Variable